

RESUMO - CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - BIOQUÍMICA

DERIVADOS PIRIDÍNICOS DE CHALCONA-TIOSSEMICARBAZONAS APRESENTAM ALTO POTENCIAL ANTITUMORAL CONTRA CÉLULAS DE HEPATOCARCINOMA HUMANO

Isabelly Lourenço Santos (isabellylourenco2@gmail.com)

Igor Resendes Barbosa (igor.resendes.123@gmail.com)

Iury Pitassi Zanon (iurypitassi@gmail.com)

Aurea Echevarria (echevarr@ufrj.br)

Ana Paula Pereira Da Silva (anapereiraufrrj@gmail.com)

O câncer é uma das principais causas de morte, sendo responsável por cerca de 10 milhões de mortes por ano em todo o mundo. O câncer de fígado é um dos tipos de câncer mais comuns, sendo que mais de 85% dos casos dessa doença são hepatocarcinomas (HCC), a forma predominante de câncer primário do fígado, ou seja, originado no próprio órgão. As elevadas taxas de mortalidade associadas ao HCC, que figura entre as quatro principais causas de morte por câncer, aliadas à ausência de terapias efetivas, reforçam a relevância da busca por novos compostos antitumorais capazes de inibir sua proliferação de maneira segura e eficaz, além do desenvolvimento de abordagens terapêuticas alternativas. Chalconas são flavonoides naturais ou sintéticos que, assim como os híbridos chalconas-tiossemicarbazonas, são moléculas especialmente atrativas para a química medicinal pela facilidade de síntese e possibilidade de modificações estruturais. Dessa forma, é possível otimizar o perfil farmacológico ou direcioná-las para uma entre as diversas

atividades biológicas já registradas, como a antitumoral tanto “in vitro” como “in vivo”. Este estudo teve como objetivo investigar o potencial antitumoral de híbridos chalcona-tiossemicarbazonas (CTs) e seus derivados em células de HCC humano, com ênfase na compreensão da influência de modificações estruturais sobre sua atividade biológica, visando contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra o câncer. Para isso foram planejados e sintetizados oito compostos: chalconas-tiossemicarbazonas (CT1-2); azachalconas-tiossemicarbazonas (CPT1-2) e seus análogos di-hidrochalconas-tiossemicarbazonas (HCT1-2) e di-hidroazachalconas-tiossemicarbazonas (HCPT1-2). Os ensaios foram realizados em células Huh7, uma linhagem celular derivada de hepatocarcinoma humano. O potencial antitumoral “in vitro” desses compostos foi avaliado através do ensaio de MTT, um método que determina a viabilidade e a proliferação celular. O MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2, brometo de 5-difeniltetrazólio) é um composto que, uma vez adicionado às células, sofre redução por desidrogenases celulares ativas, formando um precipitado de coloração roxa, denominado formazan, que pode ser solubilizado e quantificado espectrofotometricamente e correlacionado com a atividade metabólica das células. Os derivados não piridínicos apresentaram citotoxicidade moderada (IC₅₀ 29,86 a 37,02 µM), com tendência de maior atividade das chalconas-tiossemicarbazonas insaturadas (CTs) em relação às di-hidrochalconas (HCTs). Já os derivados piridínicos foram significativamente mais ativos, exibindo valores de IC₅₀ cerca de 1000 vezes menores (IC₅₀ 17,5 a 41,8 nM) quando comparados CT1-2 e HCT1-2. Além disso, a saturação da dupla ligação aumentou significativamente (P ≤ 0,05) a atividade (HCPT1 mais ativo). Os resultados reforçam a importância de modificações estruturais no potencial antitumoral de CTs, apontando os derivados piridínicos como candidatos promissores ao desenvolvimento de novos agentes contra o HCC. No entanto, apesar dos resultados promissores, informações sobre os mecanismos de ação e o conhecimento da toxicidade dessas moléculas em células normais são necessários para seu futuro uso clínico como medicamentos seguros para o tratamento do HCC e outros tipos de câncer.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular; atividade antitumoral; tiossemicarbazonas; chalconas.